

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-324/V1/27112024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de rezafungina (Rezzayo®) en el tratamiento de la candidiasis invasiva en adultos

Fecha de publicación: 27 de noviembre de 2024

Índice

Introducción.....	1
Rezafungina (Rezzayo®).....	2
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Estudio ReSTORE.....	3
Análisis conjunto de los estudios STRIVE y ReSTORE.....	5
Seguridad.....	6
Discusión.....	7
Conclusión.....	9
Grupo de expertos.....	11
Anexo.....	12
Referencias.....	16

Introducción

Las especies del género *Candida* son levaduras comensales que forman parte de la microbiota normal de la piel e intestino humano, siendo las levaduras más frecuentemente detectadas en el microbioma humano. Bajo determinadas condiciones, pueden provocar infecciones ampliamente diseminadas o en el torrente sanguíneo (1-3).

La candidiasis invasiva (CI) es una enfermedad aguda que puede presentarse en 3 formas (3,4):

- Infección del torrente sanguíneo sin afectación profunda o visceral, frecuentemente denominada candidemia.
- Candidemia con afectación profunda o infección visceral.
- Candidiasis profunda sin candidemia.

Hay más de 15 especies de *Candida* que producen enfermedades en humanos, pero más del 90% de las infecciones invasivas están causadas por 5 especies: *C. albicans*, *Nakaseomyces glabrata* (*C. glabrata*), *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *Pichia kudriavzevii* (*C. krusei*) (2,5).



La CI generalmente ocurre en pacientes cuyo sistema inmune está debilitado o cuando hay un daño en tejidos corporales que permite la diseminación de la infección. En general existen 3 condiciones principales que predisponen a la infección invasiva en humanos (2):

- Uso repetido o a largo plazo de antibióticos de amplio espectro.
- Rotura de las barreras gastrointestinal o cutánea por mucositis inducida por quimioterapia citotóxica, cirugía o perforación gastrointestinal o catéteres venosos centrales.
- Inmunosupresión iatrogénica.

No existen síntomas clínicos específicos de la CI, ya que los pacientes afectados con frecuencia presentan otras afecciones médicas, por lo que puede resultar difícil determinar qué síntomas son el resultado de la infección por *Candida* y cuáles se deben a la enfermedad subyacente. Por ello, aunque el diagnóstico temprano es importante para el manejo adecuado de la enfermedad, éste no es sencillo. La prevalencia estimada en la Unión Europea (UE) para la CI es de 1,1 en 10.000 personas (2,3).

Las infecciones invasivas por *Candida spp.* se asocian con altas tasas de mortalidad (40-60%), aunque varían en función de la región, centro y población de pacientes, siendo más altas en pacientes inmunodeprimidos o con infecciones causadas por especies resistentes a antibióticos (6). El retraso en el inicio del tratamiento con un antifúngico adecuado resulta en un incremento de la morbilidad y mortalidad de la CI (2,3).

Las opciones de tratamiento disponibles para la CI incluyen equinocandinas (caspofungina, micafungina o anidulafungina), azoles (fluconazol, itraconazol o voriconazol) y polienos (productos de anfotericina B) (2,3).

El manejo del paciente con CI es complejo y depende de factores como el estado del paciente, sus comorbilidades, órganos afectados, la especie causante de la infección y la susceptibilidad del patógeno a los distintos agentes disponibles. Existen varias guías publicadas que recogen recomendaciones detalladas para el manejo de la CI y la candidemia para distintas situaciones clínicas específicas (2,7-9). En la mayoría de los casos, las guías seleccionan una equinocandina como el tratamiento de primera línea para pacientes adultos. El fluconazol puede ser una alternativa aceptable de primera línea en pacientes seleccionados (pacientes en estado no crítico e infectados por especies sensibles). Las formas lipídicas de anfotericina B se reservan para casos de intolerancia o resistencia a otros agentes antifúngicos. En pacientes con tratamiento durante 5-7 días con una equinocandina o anfotericina B liposomal, que estén clínicamente estables y cuando la especie aislada es sensible a fluconazol, las guías recomiendan por lo general sustituir el tratamiento antifúngico por fluconazol (en casos seleccionados de candidemia causada por *P. kudriavzevii*, se recomienda sustituir el tratamiento por voriconazol). Por lo general, se recomienda mantener el tratamiento durante al menos 2 semanas después de la obtención del primer cultivo negativo (7-9).

La rezafungina (una equinocandina de última generación) ha sido recientemente autorizada en la UE (2,10).

Rezafungina (Rezzayo®)

La rezafungina (Rezzayo®) está indicada para el tratamiento de la candidiasis invasiva en adultos. Se deben tener en cuenta las directrices oficiales sobre el uso adecuado de agentes antifúngicos (10).

La rezafungina se presenta en forma de polvo para concentrado para solución para perfusión. El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de infecciones invasivas por hongos. Tras la reconstitución y dilución, la solución se debe administrar lentamente mediante perfusión intravenosa durante aproximadamente 1 hora. La posología recomendada consiste en una dosis única de carga de 400 mg el día 1, seguida de 200 mg el día 8 y, a partir de entonces, una vez por semana. La duración del tratamiento se debe basar en la respuesta clínica y microbiológica del paciente. En general, el tratamiento antifúngico debe continuar durante al menos 14 días después del último cultivo positivo. Durante los ensayos clínicos, los pacientes fueron tratados con rezafungina durante un

máximo de 28 días. La información sobre la seguridad del tratamiento con rezafungina durante más de 4 semanas es limitada (10).

Farmacología

Rezafungina inhibe selectivamente la 1,3-β-D-glucano sintasa fúngica. El resultado es la inhibición de la formación del 1,3-β-D-glucano, un componente esencial de la pared celular fúngica que no está presente en las células de los mamíferos. La inhibición de la síntesis del 1,3-β-D-glucano da lugar a una actividad fungicida rápida y dependiente de la concentración en especies de *Candida*.

Los valores de la concentración mínima inhibitoria al 90% (CMI₉₀) de rezafungina (obtenidos utilizando una metodología EUCAST modificada) son generalmente ≤0,016 mg/l en *Candida spp.* no *parapsilosis*. En *C. parapsilosis* la CMI₉₀ es de 2 mg/l. Cuando se analizó frente a un grupo de aislados clínicos de *Candida spp.* enriquecidos para cepas resistentes a equinocandinas y/o resistentes a azoles, la actividad de la rezafungina fue similar a la de la anidulafungina.

La sensibilidad reducida a las equinocandinas, incluida rezafungina, surge de mutaciones en los genes *FKS* que codifican la subunidad catalítica de la glucano sintasa (*FKS1* para la mayoría de las especies de *Candida*; *FKS1* y *FKS2* para *N. glabrata*).

La rezafungina se distribuye rápidamente con un volumen de distribución aproximadamente igual al agua corporal (≈40 L), uniéndose a las proteínas plasmáticas en un 97% (10). Además, presenta poca o ninguna biotransformación y la eliminación se realiza principalmente por vía fecal, con menos del 1% del fármaco excretado en orina (11). Con una semivida plasmática media de 127 a 146 horas, rezafungina puede mantener niveles terapéuticos en el plasma después de administrarse una vez a la semana (10). En modelos animales, rezafungina demostró mayor penetración y concentración en abscesos intraabdominales de *Candida spp.* que micafungina (12).

Eficacia

La eficacia y seguridad de rezafungina en el tratamiento de pacientes adultos con candidemia o candidiasis invasiva (CI) se evaluó principalmente en un único estudio de fase 3 (ReSTORE, NCT03667690, EudraCT: 2018-002630-21), multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego y de no inferioridad a caspofungina. Además se dispone de resultados de apoyo de un estudio de fase 2 (STRIVE), prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y comparado con caspofungina intravenosa (2).

Estudio ReSTORE

Diseño

Los pacientes incluidos en el estudio ReSTORE debían presentar diagnóstico micológico de candidemia o CI y uno o más síntomas sistémicos (fiebre, hipotermia, hipotensión, taquicardia, taquipnea o signos locales de inflamación). Se excluyeron del estudio los pacientes con artritis séptica en una articulación protésica, osteomielitis, endocarditis o miocarditis, meningitis, endoftalmitis, coriorretinitis o cualquier infección del sistema nervioso central, candidiasis crónica diseminada y candidiasis del tracto urinario secundaria a obstrucción o instrumentación quirúrgica.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1 para recibir rezafungina intravenosa (dosis de carga de 400 mg el día 1, seguida de 200 mg el día 8 y, a partir de entonces, una vez por semana para un total de 2 a 4 dosis) o caspofungina intravenosa (dosis de carga de 70 mg el día 1 seguida de 50 mg una vez al día durante un tratamiento total de 14 a 28 días). Tras ≥3 días de tratamiento intravenoso, los pacientes podían cambiar a un tratamiento oral (placebo para los pacientes aleatorizados a rezafungina y fluconazol para los aleatorizados a caspofungina) si se

cumplían determinados criterios (por ejemplo, que el aislado de *Candida spp.* fuese sensible a fluconazol, que todos los síntomas de candidemia o CI se hubiesen resuelto o que presentasen un cultivo sanguíneo reciente negativo para *Candida spp.*). Se utilizó placebo intravenoso u oral cuando correspondiese para mantener el enmascaramiento (2,13).

La aleatorización fue estratificada en función del diagnóstico (solo candidemia vs. CI) y por la puntuación APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) o recuento absoluto de neutrófilos (RAN) (APACHE II ≥ 20 y RAN < 500 células/ μl vs. APACHE II < 20 y RAN ≥ 500 células/ μl) (2,13).

La variable principal de eficacia fue la respuesta global, confirmada por un Comité independiente de Revisión de Datos (CRD), en el día 14. La respuesta global se determinó a partir de la respuesta clínica, la respuesta micológica y la respuesta radiológica (para los sujetos que cumplían los criterios de CI). Los tres componentes de la variable principal se analizaron también por separado como variables secundarias. Otras variables secundarias de eficacia incluyeron la mortalidad por cualquier causa en el día 30 (que constituyó la variable principal para la evaluación de la FDA) y la respuesta global los días 5, 30, final del tratamiento (EOT, por sus siglas en inglés: *end of treatment*) y seguimiento (días 52-59) (2).

La no inferioridad debía concluirse si el límite inferior del intervalo de confianza al 95 % (IC 95%) para la diferencia en las tasas de curación en el día 14 (rezafungina – caspofungina) era superior al -20%.

La población por intención de tratar modificada (ITTm) se definió como todos los sujetos con infección confirmada por *Candida spp.* [basada en la evaluación del laboratorio central (LC) de un hemocultivo o un cultivo de un lugar normalmente estéril obtenido ≤ 4 días (96 horas) antes de la aleatorización] y que recibieron ≥ 1 dosis del medicamento en investigación. Se definió una población PP (per protocol) post-hoc, constituida por todos los pacientes de la población ITTm que cumplían todos los criterios de inclusión y exclusión y recibieron al menos el 85% del medicamento en investigación asignado.

Resultados

Se incluyeron un total de 199 pacientes, de los cuales 100 fueron aleatorizados a rezafungina y 99 a caspofungina. Hubo 3 pacientes que no recibieron tratamiento: 2 del grupo rezafungina (uno por retirada del consentimiento y otro por recibir medicación prohibida) y 1 del grupo caspofungina (por retirada del consentimiento). Se excluyeron de la población ITTm 7 pacientes del grupo rezafungina; los motivos fueron: ausencia de infección documentada de *Candida spp.* (n=6) y no recibir el tratamiento (n=2). En el grupo de caspofungina, se excluyeron 5 pacientes de la población ITTm (4 por no presentar infección documentada y 1 por no recibir el tratamiento). En total, se incluyeron 187 pacientes en la población ITTm: 93 en el grupo rezafungina y 94 en el grupo caspofungina. La población PP estuvo constituida por 89 pacientes en cada grupo de tratamiento.

No se observaron diferencias notables entre los brazos de tratamiento en las características demográficas basales. La mediana de edad fue de 59,5 y 62,0 años en los grupos rezafungina y caspofungina, respectivamente. El 67,0% y 56,6% de los pacientes eran hombres. La mayoría de los pacientes (70,0% y 68,7%) presentaron diagnóstico de candidemia solamente. La puntuación APACHE II fue < 20 para el 84,0% y el 81,8% de los pacientes, con RAN basales ≥ 500 células/ μl en el 88,0% y el 93,9% de los pacientes, respectivamente.

Todos los pacientes presentaban al menos un factor de riesgo para la infección por *Candida spp.* en los 3 meses previos al cribado, siendo el más común la terapia con antibióticos de amplio espectro. El factor de riesgo de ventilación mecánica en el momento del cribado fue más frecuente en el grupo caspofungina (29,8%) que en el grupo rezafungina (17,2%).

Los resultados de la variable principal en las poblaciones ITTm y PP se recogen en la tabla 1. El estudio demostró la no inferioridad de rezafungina, con una diferencia entre tratamientos del -1,5 % (IC 95%: -15,4 a 12,5).

La tasa de pacientes que fallecieron (o con estado de supervivencia desconocido) hasta el día 30 fue del 23,7% y el 21,3% en los grupos rezafungina y caspofungina, respectivamente. La tasa de estado de supervivencia desconocido fue del 3,2% en cada brazo de tratamiento. Se demostró la no inferioridad de rezafungina en mortalidad por todas las causas, con una diferencia entre brazos de tratamiento del 2,4% (IC 95%: -9,7 a 14,4).

Las tasas de respuesta global, micológica y clínica para los días 5, 14, 30, EOT y seguimiento se recogen en las tablas A1, A2 y A3 (anexo). Las tasas de respuesta fueron similares entre los grupos de tratamiento, y fueron más bajas tras el día 14 debido al incremento en la tasa de fracaso terapéutico o respuesta indeterminada. Las tasas de erradicación micológica fueron similares entre los grupos de tratamiento. La tasa de respuesta clínica en el día 5 fue más baja en el grupo rezafungina que en el grupo caspofungina (63,4% vs. 74,5%), siendo similar en el resto de visitas. El tamaño de muestra reducido de pacientes con respuesta radiológica resultó en IC 95% amplios, lo que provocó que la comparación entre los grupos de tratamiento no fuese fiable (2).

Tabla 1. Respuesta global evaluada por el Comité independiente de revisión de datos (CRD) en el estudio ReSTORE para las poblaciones ITTm y PP en el día 14 (± 1 día).

Respuesta global evaluada por CRD	Rezafungina	Caspofungina	Diferencia (IC 95%)
Población ITTm	N=93	N=94	
Curación	55 (59,1%)	57 (60,6%)	-1,5 (-15,4 a 12,5)
Fracaso	28 (30,1%)	29 (30,9%)	
Respuesta indeterminada	10 (10,8%)	8 (8,5%)	
Población PP	N=89	N=89	
Curación	53 (59,6%)	54 (60,7%)	-1,1 (-15,4 a 13,2)
Fracaso	27 (30,3%)	27 (30,3%)	
Respuesta indeterminada	9 (10,1%)	8 (9,0%)	

Las tasas de respuesta para *N. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* fueron más altas en el grupo rezafungina (66,7%, 70,0% y 75,0%) que en el grupo caspofungina (56,0%, 58,8% y 64,7%), si bien se trata de un análisis exploratorio y el número de pacientes infectado por cada especie fue bajo para sacar conclusiones sólidas (2).

El análisis de subgrupos para la mortalidad por todas las causas mostró que, en el día 30, las tasas de mortalidad en pacientes >65 años fueron más bajas en el grupo rezafungina (8/57; 14,0%) que en el grupo caspofungina (20/63; 31,7%).

Análisis conjunto de los estudios STRIVE y ReSTORE

Se llevó a cabo un análisis conjunto de los ensayos de fase 2 y 3 para la mortalidad por todas las causas y la respuesta micológica. No se llevó a cabo un análisis conjunto para la respuesta global por diferencias importantes en las variables de ambos ensayos y porque el estudio STRIVE no incluyó la evaluación de la respuesta radiológica.

En la población agrupada, la tasa de pacientes que fallecieron (o con estado de supervivencia desconocido) fue del 18,7% y 19,4% en los grupos rezafungina y caspofungina, respectivamente (diferencia del -1,5%; IC 95%: -10,7 a 7,7).

Las tasas de pacientes con erradicación micológica en el día 5 en la población agrupada fueron del 73,4% y 64,5% en los grupos rezafungina y caspofungina, respectivamente; lo que supone una diferencia del 10,0% (IC 95%: -0,3 a 20,4). La tasa de respuesta indeterminada fue del 3,6% para rezafungina y del 6,5% para caspofungina. En el día 14, las tasas



de pacientes con erradicación micológica fueron del 71,9% y 68,4%, respectivamente, lo que supone una diferencia del 4,3% (IC 95%: -6,2 a 14,7). Las tasas de respuesta indeterminada fueron similares en ambos grupos (2).

Seguridad

Los datos de seguridad más relevantes para el tratamiento de pacientes adultos con candidemia o CI con rezafungina proceden de los estudios STRIVE y ReSTORE previamente mencionados. Se proporcionan los resultados de los datos agrupados de ambos estudios. En total, 409 sujetos han sido expuestos al menos a 1 dosis de rezafungina y se disponen de datos de 151 pacientes expuestos con la dosis recomendada en ficha técnica (400/200 mg). La mediana de la duración del tratamiento para el régimen posológico recomendado fue de 14,0 días (rango: 1 a 28).

En la población agrupada, el 27,8% y el 35,5% de los pacientes aleatorizados a rezafungina y caspofungina, respectivamente, cambiaron de terapia intravenosa a terapia oral (con placebo para los pacientes del grupo rezafungina y fluconazol para los del grupo caspofungina), más frecuentemente en los días 4-6 (54,8% y 47,5%, respectivamente), 7-9 (21,4% y 16,9%) y 10-12 (7,1% y 22,0%).

En la población agrupada de los estudios de fase 2 y 3, la tasa de eventos adversos (EA) fue más alta en el grupo rezafungina que en caspofungina (92,1% vs. 83,1%), al igual que ocurrió con los EA relacionados con el tratamiento (14,3% vs. 10,8%) y EA graves (55% vs. 48,8%). Los EA graves relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 2,0% de los pacientes del grupo rezafungina y el 3,0% de los pacientes del grupo caspofungina.

Los EA más frecuentes en la población agrupada de los estudios de fase 2 y 3 fueron hipocalemia (14,6% vs. 10,2%), pirexia (11,9% vs. 6,6%) y diarrea (11,3% vs. 10,2%). Los patrones de incidencia fueron similares entre los datos agrupados y los de los estudios individuales. Se produjeron EA que llevaron a la interrupción del tratamiento en el 2,0% de los pacientes del grupo rezafungina y el 2,4% de los pacientes del grupo caspofungina.

El EA grave más común fue el shock séptico (que ocurrió en el 6% de los pacientes en ambos grupos de tratamiento). Se produjeron 4 EA graves potencialmente relacionados con el tratamiento en el grupo rezafungina, de los cuales 3 se produjeron con la posología autorizada en ficha técnica: bloqueo auriculoventricular de primer grado (descubierto en un electrocardiograma de rutina al final del tratamiento; el paciente estaba asintomático; varios días después se repitió el electrocardiograma, que resultó normal), reacción relacionada con la perfusión y urticaria. El evento de reacción relacionada con la perfusión, así como el cuarto EA grave (una fibrilación auricular, que se produjo en un grupo que recibió una dosis más alta a la recomendada finalmente: 400/400 mg), se produjeron durante la administración de solución salina (placebo). En el grupo de caspofungina, se produjeron 5 EA graves potencialmente relacionados con el tratamiento: taquicardia ventricular, hemorragia rectal (asociada con el tratamiento de fluconazol oral), hipertransaminasemia, daño hepático y shock anafiláctico.

Se produjeron EA graves que conllevaron la muerte en el 23,2% de los pacientes del grupo rezafungina y el 24,1% de los pacientes del grupo caspofungina. Los más frecuentes pertenecían a la categoría de infecciones e infestaciones (9,3% vs. 14,5%), siendo el más común el shock séptico (5,3% vs. 6,0%).

En la población agrupada, se produjeron cambios de grado 2 en los siguientes parámetros de laboratorio: incrementos de creatinina (13,1% vs. 19,8%), incrementos de glucosa (13,8% en cada brazo de tratamiento), descenso de potasio (11,0% vs. 7,5%) e incremento de leucocitos (12,8% vs. 19,8%). Los incrementos de grado 2 en enzimas hepáticas fueron menos frecuentes en el grupo rezafungina: aumento de alanina aminotransferasa (ALT) (2,7% vs. 7,5%), aspartato aminotransferasa (AST) (4,2% vs. 8,8%), bilirrubina (4,1% vs. 8,1%) y fosfatasa alcalina (5,0% vs. 7,4%).

En el momento basal, el 10,6% y el 17,5% de los pacientes de los grupos rezafungina y caspofungina, respectivamente, presentaban elevación de enzimas hepáticas. Hubo 7 pacientes tratados con rezafungina (6 de ellos con la dosis recomendada) que cumplían los criterios de la ley de Hy (frente a ninguno del grupo caspofungina). Cuatro de ellos cumplían los criterios de Hy en el momento basal. En los otros 3 casos, también había disfunción hepática en el

momento basal, con niveles de bilirrubina de 2,6 a 34,4 veces el límite superior de normalidad (LSN), así como explicaciones alternativas para la evolución de la disfunción hepática. De los 7 pacientes, 4 fallecieron (por fallo multiorgánico, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria aguda o neumonía y fallo multiorgánico o shock séptico) y 3 se recuperaron por completo de la disfunción hepática (2).

Se detectó nefrotoxicidad en cualquier momento tras el inicio del estudio en el 9,7% de los pacientes tratados con rezafungina frente al 17,3% de los tratados con caspofungina.

Teniendo en cuenta los efectos de clase de las equinocandinas y los datos de los estudios preclínicos, se establecieron los siguientes EA de especial interés:

- Reacciones relacionadas con la perfusión: se produjeron en 4 pacientes del grupo rezafungina (2,6%), dos de los cuales estaban recibiendo placebo, y 1 del grupo caspofungina (0,6%).
- Fototoxicidad: se produjo un evento en un paciente que recibió rezafungina (quemadura solar leve tras una exposición prolongada al sol).
- Temblor: se produjeron 4 eventos en el grupo rezafungina (ninguno en caspofungina). Tras la revisión de los casos por un neurólogo independiente, se concluyó que solo 2 estaban relacionados con el tratamiento con rezafungina. Los 4 casos fueron de intensidad leve y se trataron fácilmente mediante la corrección de los electrolitos en suero o se resolvieron sin tratamiento.
- Neuropatía: la incidencia de neuropatía fue más alta en el grupo de tratamiento con caspofungina (4 pacientes frente a 2 en el grupo rezafungina).

Con respecto a la seguridad en poblaciones especiales, cabe destacar que la proporción de pacientes menores de 65 años fue más alta en el grupo conjunto de rezafungina (90,8% vs. 77,6%). En pacientes de 65 años o más, la incidencia de EA que llevaron a la interrupción del estudio fue del 10,9% en el grupo rezafungina y del 27,9% en el grupo caspofungina. En el subgrupo de pacientes ≥ 75 años de edad, la incidencia de EA graves que conllevaron la muerte fue del 19,2% en el grupo rezafungina (N=26), frente al 45,5% en el grupo caspofungina (N=33).

La incidencia de EA graves fue menor en pacientes con sobrepeso y en pacientes obesos tratados con caspofungina (40,8% y 38,5%, respectivamente) que en los tratados con rezafungina (51,5% y 61,8%).

La proporción de pacientes con función renal basal normal/insuficiencia leve que presentaron EA relacionados con el tratamiento fue superior en el grupo rezafungina (18,5%) que en el grupo caspofungina (6,7%), mientras que en los pacientes con insuficiencia renal moderada/grave, la proporción de EA relacionados con el tratamiento fue similar en ambos grupos (11,9% vs. 15,9%). El mismo patrón se observó para los EA graves (50,6% vs. 38,9% para los pacientes con función renal normal/insuficiencia leve y 61,0% vs. 60,3% para los pacientes con insuficiencia renal moderada/grave).

Teniendo en cuenta los resultados de seguridad en poblaciones especiales, se concluyó que no es necesario el ajuste de dosis en pacientes ≥ 65 años, con insuficiencia hepática, con insuficiencia renal o en función del peso (10).

Discusión

La candidiasis invasiva (CI) es una enfermedad que pone en peligro la vida debido al daño que puede producir en órganos vitales (2). Los tratamientos disponibles incluyen equinocandinas (caspofungina, micafungina, anidulafungina o rezafungina), azoles (fluconazol, itraconazol o voriconazol) y polienos (productos de anfotericina B) (3). Las características diferenciales de las equinocandinas disponibles se resumen en la tabla A4 (anexo).

La rezafungina es una equinocandina de última generación que está indicada para el tratamiento de la candidiasis invasiva en adultos. La evidencia de su eficacia para esta indicación procede principalmente del estudio ReSTORE, de fase 3, multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con un comparador activo (caspofungina). Se

trata de un estudio diseñado para medir tanto la variable principal recomendada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (respuesta global) como la recomendada por la *Food and Drugs Administration* (FDA) (mortalidad por todas las causas) (2).

La variable principal para la EMA fue la respuesta global (una variable compuesta que incluye la curación clínica, curación radiológica y erradicación micológica), confirmada por un CRD independiente en el día 14 y está en línea con las recomendaciones de la EMA (14). Sin embargo, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) consideró que el margen de no inferioridad propuesto (-20%) era demasiado amplio. El margen del -20% fue seleccionado para permitir el reclutamiento de un número suficiente de pacientes en un menor periodo de tiempo. De acuerdo con este margen del -20%, el estudio demostró la no inferioridad de rezafungina a caspofungina en términos de respuesta global, con una diferencia entre tratamientos del -1,5% (IC 95%: -15,4 a 12,5). Además, se demostró la no inferioridad de rezafungina en la variable de mortalidad por todas las causas en el día 30, con una diferencia entre brazos de tratamiento del 2,4% (IC 95%: -9,7 a 14,4). Los análisis de las variables secundarias y exploratorias son consistentes con el análisis principal. Por lo tanto, tras la evaluación global de los datos, el CHMP llegó a la conclusión de que la rezafungina es eficaz para el tratamiento de la CI. Si bien existen datos limitados para concluir que la rezafungina sea igual de eficaz que la caspofungina, estos tampoco evidencian inferioridad.

El número de pacientes neutropénicos incluidos en el estudio pivotal con rezafungina es reducido (7,4%). Estos pacientes a menudo reciben tratamiento antifúngico profiláctico, por lo que su reclutamiento en ensayos clínicos no es sencillo. Sin embargo, no hay datos que sugieran una respuesta a rezafungina diferente en estos pacientes y, en términos de seguridad, tampoco se han observado EA graves relacionados con el tratamiento en pacientes neutropénicos.

La caspofungina está indicada para el tratamiento de la candidiasis invasora en pacientes adultos o pediátricos. Su eficacia en pacientes adultos se demostró inicialmente en un ensayo clínico aleatorizado y controlado con anfotericina B. Los índices de respuesta favorable para el tratamiento de la CI (resolución de los síntomas y aclaramiento microbiológico) fueron comparables para caspofungina (73%, 80/109) y para anfotericina B (62%, 71/115), con una diferencia del 12,7% (IC 95,6%: -0,7 a 26,0). Los resultados obtenidos en los pacientes con candidemia fueron similares (15).

La micafungina está indicada para el tratamiento de la candidiasis invasiva en adultos, niños (incluyendo neonatos), adolescentes y pacientes de edad avanzada. En un ensayo aleatorizado y doble ciego, demostró ser igual de eficaz y mejor tolerada que la anfotericina B liposomal (3 mg/kg) como tratamiento de primera línea de la candidemia y CI. Las tasas de respuesta global fueron del 89,6% para micafungina y del 89,5% para la anfotericina B liposomal, con una diferencia entre brazos de tratamiento del 0,1% (IC 95%: -5,9 a 6,1). Micafungina mostró un menor descenso medio del pico de la tasa estimada de filtración glomerular durante el tratamiento y una menor incidencia de reacciones asociadas a la perfusión (16).

La anidulafungina está indicada para el tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes adultos y pediátricos a partir de 1 mes. La eficacia y seguridad de anidulafungina en pacientes con candidemia y otras formas de CI se evaluó en un ensayo de fase 3 multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con fluconazol. Las tasas de respuesta global (variable principal) fueron del 75,6% en el grupo de anidulafungina y del 60,2% en el grupo de fluconazol, demostrándose la superioridad de anidulafungina con una diferencia entre brazos de tratamiento del 15,42% (IC 95%: 3,9 a 27,0) (17).

Existen datos procedentes de una comparación directa (18) y metaanálisis (19,20) que sugieren que las equinocandinas presentan mayor tasa de éxito en el tratamiento de la CI que los azoles. Por otro lado existen comparaciones directas que indican que las equinocandinas son al menos tan eficaces como la anfotericina B, presentando un mejor perfil de seguridad (16,21,22). En consecuencia, la mayoría de las guías terapéuticas recomiendan una equinocandina como el

tratamiento de primera línea para pacientes adultos con CI. Las características diferenciales de las distintas equinocandinas disponibles se resumen en la tabla A4 (anexo).

No existen comparaciones directas de rezafungina con anidulafungina o micafungina, así como tampoco con azoles o anfotericina B. Existe un metaanálisis en red que evaluó la eficacia de distintos agentes antifúngicos para el tratamiento de la candidemia, incluyendo la rezafungina entre los antifúngicos evaluados (23). Los resultados del estudio no hallaron diferencias significativas en términos de eficacia entre los antifúngicos evaluados; sin embargo, la caspofungina, rezafungina y micafungina presentaron tasas más altas de respuesta clínica y micológica que los azoles y los polienos. No obstante, se debe tener en cuenta que el metaanálisis solo incluyó los resultados del estudio de fase 2 (STRIVE) para rezafungina, por lo que los resultados observados deben ser interpretados con precaución.

Por otro lado, durante la evaluación de mantenimiento de la condición de medicamento huérfano, el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) de la EMA evaluó varios estudios para determinar si la rezafungina podía ofrecer una ventaja terapéutica significativa con respecto a las demás opciones disponibles en la UE para el tratamiento de la CI (3). Los datos no demuestran que la rezafungina presente ninguna ventaja relevante en términos de espectro, eficacia o seguridad en comparación con otras equinocandinas; sin embargo, el COMP concluyó que su pauta posológica sí podía suponer una ventaja clínicamente significativa para los pacientes. Tanto la caspofungina como la micafungina y la anidulafungina se administran mediante perfusión intravenosa con una periodicidad diaria. La rezafungina también se administra mediante perfusión intravenosa, pero con una periodicidad semanal.

Un estudio observacional de cohortes, de la Confederación Europea de Micología Médica (ECMM, por sus siglas en inglés: *European Confederation of Medical Mycology*) llevado a cabo en 64 hospitales de 20 países europeos, mostró que, en 100 de 621 pacientes (16%), la estancia en el hospital se prolongó por una mediana de 14 días (rango intercuartílico: 3-23) únicamente con el propósito de completar el tratamiento antifúngico parenteral (24). En línea con estos resultados, los investigadores del estudio ReSTORE, declararon que, el 16% de los pacientes podrían haber recibido el alta una mediana de 5 a 6 días antes si no tuviesen la necesidad de recibir tratamiento antifúngico diario (3). Además de la posible reducción de la duración de la estancia hospitalaria y la carga del tratamiento para el paciente, la administración semanal supone una reducción del volumen total de perfusión necesario para el tratamiento antifúngico, disminuyendo el riesgo de sobrecarga de líquidos intravenosos, que puede ser significativo en determinados pacientes, como aquellos con insuficiencia renal o que requieren diálisis (3).

Conclusión

La rezafungina es una equinocandina de última generación que está indicada para el tratamiento de la candidiasis invasiva en adultos. Ha demostrado no inferioridad a caspofungina en términos de respuesta global en el día 14, utilizando un margen de no inferioridad del -20%, con una diferencia entre tratamientos del -1,5% (IC 95%: -15,4 a 12,5), en un estudio de fase 3 aleatorizado y doble ciego (ReSTORE). Los resultados de este estudio también demuestran la no inferioridad a caspofungina en términos de mortalidad por todas las causas en el día 30, con una diferencia entre brazos de tratamiento del 2,4% (IC 95%: -9,7 a 14,4). Los análisis de las variables secundarias y exploratorias son consistentes con el análisis principal.

Las opciones de tratamiento para la candidiasis invasiva disponibles incluyen equinocandinas (caspofungina, micafungina, anidulafungina y rezafungina), azoles (fluconazol, itraconazol o voriconazol) y polienos (productos de anfotericina B). Existen datos de comparaciones directas y metaanálisis que indican que las equinocandinas proporcionan mayores tasas de éxito que los azoles y una eficacia similar a la anfotericina B, aunque con un mejor perfil de seguridad. En consecuencia, la mayoría de las guías terapéuticas recomiendan el uso de una equinocandina como primera línea de tratamiento.

No existen comparaciones directas de rezafungina con azoles o polienos, así como con otras equinocandinas diferentes de la caspofungina. Los metaanálisis disponibles sugieren que la eficacia de rezafungina es similar a la de otras equinocandinas, sin embargo, están basados en los resultados del estudio de fase 2 de rezafungina y no tienen en cuenta los resultados del estudio de fase 3, por lo que sus resultados deben ser interpretados con precaución.

La rezafungina presenta un perfil de seguridad similar al de otras equinocandinas. La información sobre la seguridad del tratamiento con rezafungina durante más de 4 semanas es limitada.

El resto de equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina) se administran mediante perfusión intravenosa con periodicidad diaria, mientras que la rezafungina se administra mediante perfusión intravenosa con periodicidad semanal. Datos procedentes de un estudio observacional y del propio ensayo ReSTORE sugieren que la posibilidad de administración semanal podría reducir la duración de la estancia hospitalaria en aproximadamente el 16% de los pacientes. Por otro lado, la administración por perfusión intravenosa semanal, en lugar de diaria, puede contribuir a reducir la carga asistencial y el volumen total de perfusión requerido para completar el tratamiento antifúngico.

Con los datos disponibles actualmente, la rezafungina se considera una opción de tratamiento para la candidiasis invasiva, al mismo nivel que otras equinocandinas. Con respecto a ellas, presenta la ventaja de la administración por perfusión intravenosa con periodicidad semanal, en lugar de diaria. A diferencia de las otras equinocandinas, que tienen indicación también para la población pediátrica, el uso de la rezafungina está limitado a pacientes adultos.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Respuesta global evaluada por el comité independiente de revisión de datos (CRD) en las visitas del día 5, día 14, día 30, EOT y seguimiento en el estudio ReSTORE (población ITTm).

Visita	Respuesta global (CRD)	Rezafungina (N=93)	Caspofungina (N=94)	Diferencia (IC 95%)
Día 5	Curación	55 (55,9%)	49 (52,1%)	3,8 % (-10,5 a 17,9)
	Fracaso	32 (34,4%)	37 (39,4%)	
	Respuesta indeterminada	9 (9,7%)	8 (8,5%)	
Día 14 (±1 día)	Curación	55 (59,1%)	57 (60,6%)	-1,5 % (-15,4 a 12,5)
	Fracaso	28 (30,1%)	29 (30,9%)	
	Respuesta indeterminada	10 (10,8%)	8 (8,5%)	
Día 30 (-2 días)	Curación	46 (49,5%)	46 (48,9%)	0,5 % (-13,7 a 14,7)
	Fracaso	31 (33,3%)	36 (38,3%)	
	Respuesta indeterminada	16 (17,2%)	12 (12,8%)	
EOT (≤2 días desde la última dosis)	Curación	56 (60,2%)	59 (62,8%)	-2,6 % (-16,4 a 11,4)
	Fracaso	29 (31,2%)	32 (34,0%)	
	Respuesta indeterminada	8 (8,6%)	3 (3,2%)	
Seguimiento (Días 52-59)	Curación	42 (45,2%)	39 (41,5%)	3,7 (-10,5 a 17,7)
	Fracaso	38 (40,9%)	42 (44,7%)	
	Respuesta indeterminada	13 (14,0%)	13 (13,8%)	

Tabla A2. Respuesta micológica en las visitas del día 5, 14, 30, EOT y seguimiento en el estudio ReSTORE (población ITTm).

Visita	Respuesta micológica	Rezafungina (N=93)	Caspofungina (N=94)	Diferencia (IC 95%)
Día 5	Erradicación	64 (68,8%)	58 (61,7%)	7,1% (-6,6 a 20,6)
	Fracaso	25 (26,9%)	27 (28,7%)	
	Respuesta indeterminada	4 (4,3%)	9 (9,6%)	
Día 14 (±1 día)	Erradicación	63 (67,7%)	62 (66,0%)	1,8 (-11,7 a 15,2)
	Fracaso	26 (28,0%)	28 (29,8%)	
	Respuesta indeterminada	4 (4,3%)	4 (4,3%)	
Día 30 (-2 días)	Erradicación	56 (60,2%)	53 (56,4%)	3,8 (-10,3 a 17,8)
	Fracaso	33 (35,5%)	38 (40,4%)	
	Respuesta indeterminada	4 (4,3%)	3 (3,2%)	
EOT (≤2 días desde la última dosis)	Erradicación	63 (67,7%)	63 (67,0%)	0,7 (-12,7 a 14,1)
	Fracaso	26 (28,0%)	29 (30,0%)	
	Respuesta indeterminada	4 (4,3%)	2 (2,1%)	
Seguimiento (Días 52-59)	Erradicación	48 (51,6%)	49 (52,1%)	-0,5% (-14,7 a 13,7)
	Fracaso	41 (44,1%)	43 (45,7%)	
	Respuesta indeterminada	4 (4,3%)	2 (2,1%)	

Tabla A3. Respuesta clínica evaluada por el investigador en las visitas del día 5, día 14, día 30, EOT y seguimiento en el estudio ReSTORE (población ITTm).

Visita	Respuesta clínica	Rezafungina (N=93)	Caspofungina (N=94)	Diferencia (IC 95%)
Día 5	Curación	59 (63,4%)	70 (74,5%)	-11,0% (-24,0 a 2,3)
	Fracaso	31 (33,3%)	22 (23,4%)	
	Respuesta indeterminada	3 (3,2%)	2 (2,1%)	
Día 14 (±1 día)	Curación	62 (66,7%)	63 (67,0%)	-0,4% (-13,8 a 13,1)
	Fracaso	26 (28,0%)	27 (28,7%)	
	Respuesta indeterminada	5 (5,4%)	4 (4,3%)	
Día 30 (-2 días)	Curación	51 (54,8%)	52 (55,3%)	-0,5% (-14,6 a 13,7)
	Fracaso	32 (34,4%)	34 (36,2%)	
	Respuesta indeterminada	10 (10,8%)	8 (8,5%)	
EOT (≤2 días desde la última dosis)	Curación	65 (69,9%)	64 (68,1%)	1,8 (-11,5% a 15,0%)
	Fracaso	22 (23,7%)	26 (27,7%)	
	Respuesta indeterminada	6 (6,5%)	4 (4,3%)	
Seguimiento (Días 52-59)	Curación	46 (49,5%)	44 (46,8%)	2,7 (-11,6 a 16,8)
	Fracaso	38 (40,9%)	40 (42,6%)	
	Respuesta indeterminada	9 (9,7%)	10 (10,6%)	

Tabla A4. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Nombre	Rezafungina	Caspofungina	Micafungina	Anidulafungina
Presentación	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Polvo para concentrado para solución para perfusión.	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Polvo para concentrado para solución para perfusión
Posología	Dosis única de carga de 400 mg el día 1, seguida de 200 mg el día 8 y, a partir de entonces, una vez por semana.	Para pacientes adultos, se debe administrar una sola dosis de carga de 70 mg en el día 1, seguida de 50 mg diarios posteriormente. En pacientes que pesen más de 80 kg se recomiendan 70 mg diarios después de la dosis de carga inicial. En pacientes pediátricos, la dosificación se deberá basar en la superficie corporal del paciente (70 mg/m ² para la dosis de carga y 50 mg/m ² posteriormente, sin superar una dosis real diaria de 70 mg).	Para pacientes adultos, de edad avanzada, adolescentes y niños de más de 4 meses de edad que pesen más de 40 kg, 100 mg/día (2 mg/kg/día si pesan menos de 40 kg). Para niños hasta 4 meses de edad, la dosis recomendada es de 4-10 mg/kg/día.	Para población adulta, dosis de carga única de 200 mg en el día 1 y, posteriormente, una dosis diaria de 100 mg. En población pediátrica, dosis de carga única de 3,0 mg/kg (sin exceder los 200 mg) en el día 1 y, posteriormente, dosis diaria de 1,5 mg/kg (sin exceder los 100 mg).
Indicación autorizada	Tratamiento de la candidiasis invasiva en adultos.	Tratamiento de la candidiasis invasora en pacientes adultos o pediátricos.	Tratamiento de la candidiasis invasiva en adultos, niños (neonatos incluidos), adolescentes y pacientes de edad avanzada.	Tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes adultos y pediátricos de 1 mes a <18 años.
Eventos adversos	Muy frecuentes: Hipocalemia, diarrea, pirexia. Frecuentes: Anemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipotensión, sibilancia, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, eritema, erupción cutánea, fosfatasa alcalina (FA) en sangre aumentada, enzimas hepáticas aumentadas, ALT elevada, AST elevada, bilirrubina en sangre elevada, reacciones relacionadas con la perfusión.	Frecuentes: Hemoglobina disminuida, hematocrito disminuido, recuento disminuido de leucocitos, hipocalemia, cefalea, flebitis, disnea, náuseas, diarrea, vómitos, elevación de los valores hepáticos (ALT, AST, FA, bilirrubina conjugada, bilirrubina en sangre), erupción, prurito, eritema, hiperhidrosis, artralgia, pirexia, escalofrío, prurito en el lugar de perfusión, potasio disminuido en sangre, albúmina disminuida en sangre.	Frecuentes: Leucopenia, neutropenia, anemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, cefalea, flebitis, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, incremento de la FA en sangre, AST, ALT, incremento de la bilirrubina en sangre (incluyendo hiperbilirrubinemia), pruebas hepáticas funcionales anómalas, exantema, pirexia, rigidez.	Muy frecuentes: Hipopotasemia, diarrea, náuseas. Frecuentes: Hiperglucemia, convulsiones, cefalea, hipotensión, hipertensión, broncoespasmo, disnea, vómitos, niveles aumentados de ALT, FA, AST, bilirrubina en sangre, colestasis, erupción, prurito, niveles aumentados de creatinina en sangre.

Referencias

1. Cortés JA, Corrales IF, Cortés JA, Corrales IF. Invasive Candidiasis: Epidemiology and Risk Factors. *Fungal Infect* [Internet]. 2018 Nov 10 [cited 2024 Jul 2]; Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/64365>
2. European Public Assessment Report (EPAR) for Rezzayo (rezafungin). EMEA/H/C/005900/0000. 2023 [cited 2024 Jul 2]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rezzayo-epar-public-assessment-report_en.pdf
3. Orphan Maintenance Assessment Report for Rezzayo (rezafungin acetate). Treatment of invasive candidiasis. EU/3/20/20385. 2023 [cited 2024 Jul 2]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/rezzayo-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf
4. Kaufman D, Liken H, Odackal NJ. Diagnosis, Risk Factors, Outcomes, and Evaluation of Invasive Candida Infections. *Infect Dis Pharmacol Neonatol Quest Controv*. 2019 Jan 1;69–85.
5. Cruz Choappa R, Vieille Oyarzo P, Cruz Choappa R, Vieille Oyarzo P. Nuevos nombres para antiguas especies fúngicas de importancia médica. *Rev Chil infectología* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Oct 29];40(5):461–4. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182023000500461&Ing=es&nrm=iso&tIng=es
6. Murphy SE, Bicanic T. Drug Resistance and Novel Therapeutic Approaches in Invasive Candidiasis. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2021 Dec 14 [cited 2024 Jun 26];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34970504/>
7. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Nov 4 [cited 2024 Jul 2];62(4):e1–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26679628/>
8. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. [Guidelines for the treatment of Invasive Candidiasis and other yeasts. Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2010 Update]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2011 [cited 2024 Jul 2];29(5):345–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21459489/>
9. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2012 [cited 2024 Jul 2];18 Suppl 7(SUPPL.7):19–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23137135/>
10. FICHA TECNICA REZZAYO 200 MG POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2024 Jul 2]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231775001/FT_1231775001.html
11. Sandison T, Ong V, Lee J, Thye D. Safety and Pharmacokinetics of CD101 IV, a Novel Echinocandin, in Healthy Adults. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Oct 28];61(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27919901/>
12. Zhao Y, Prideaux B, Nagasaki Y, Lee MH, Chen PY, Blanc L, et al. Unraveling Drug Penetration of Echinocandin Antifungals at the Site of Infection in an Intra-abdominal Abscess Model. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2017 [cited 2024 Oct 28];61(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28739797/>
13. Thompson GR, Soriano A, Cornely OA, Kullberg BJ, Kollef M, Vazquez J, et al. Rezafungin versus caspofungin for treatment of candidaemia and invasive candidiasis (ReSTORE): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised phase 3 trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2023 Jan 7 [cited 2024 Jul 16];401(10370):49–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36442484/>
14. Clinical evaluation of antifungal agents for the treatment and prophylaxis invasive fungal disease - Scientific guideline | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cited 2024 Aug 21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-evaluation-antifungal-agents-treatment-prophylaxis-invasive-fungal-disease-scientific-guideline>
15. FICHA TECNICA CANCIDAS 50 mg POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2024 Aug 22]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01196001/FT_01196001.html
16. FICHA TECNICA MYCAMINE 100 mg POLVO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2024 Aug 22]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08448002/FT_08448002.html
17. FICHA TECNICA ECALTA 100 mg POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2024 Aug 22]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07416002/FT_07416002.html
18. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive



candidiasis. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Jun 14 [cited 2024 Aug 22];356(24):2472–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17568028/>

19. Demir KK, Butler-Laporte G, Del Corpo O, Ekmekjian T, Sheppard DC, Lee TC, et al. Comparative effectiveness of amphotericin B, azoles and echinocandins in the treatment of candidemia and invasive candidiasis: A systematic review and network meta-analysis. *Mycoses* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 Aug 22];64(9):1098–110. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33894072/>
20. Tashiro S, Osa S, Igarashi Y, Watabe Y, Liu X, Enoki Y, et al. Echinocandins versus non-echinocandins for the treatment of invasive candidiasis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect Chemother* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Aug 22];26(11):1164–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32620421/>
21. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Dec 19 [cited 2024 Aug 22];347(25):2020–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12490683/>
22. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2007 May 5 [cited 2024 Aug 22];369(9572):1519–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17482982/>
23. Domingos EL, Vilhena RO, Santos JMMF, Fachi MM, Böger B, Adam LM, et al. Comparative efficacy and safety of systemic antifungal agents for candidemia: a systematic review with network meta-analysis and multicriteria acceptability analyses. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 Aug 22];60(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35691603/>
24. Egger M, Salmanton-García J, Barac A, Gangneux JP, Guegan H, Arsic-Arsenijevic V, et al. Predictors for Prolonged Hospital Stay Solely to Complete Intravenous Antifungal Treatment in Patients with Candidemia: Results from the ECMM Candida III Multinational European Observational Cohort Study. *Mycopathologia* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Aug 23];188(6):983–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37566212/>